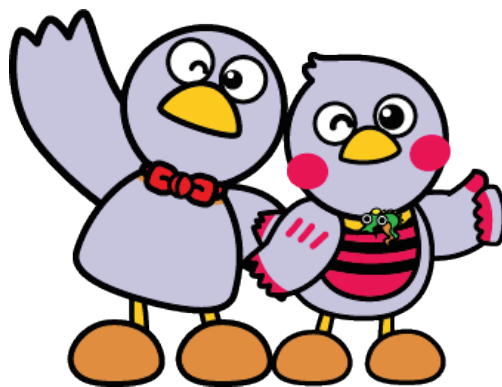


難病の新たな治療が実現するまで



埼玉県のマスコット「コバトン & さいたまっち」

埼玉県難病医療連絡協議会

はじめに

埼玉県難病患者医療支援事業による「難病患者支援マニュアル11」をお届けする運びとなりました。関係者の皆さまのご協力に深く感謝致します。

2014年5月23日に「難病患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が成立し、2015年1月1日に施行されました。難病は1.原因不明（発病の機構が明らかでない）、2.治療方法が確立していない、3.希少な疾病、4.その病気によって長い間療養を必要とすることとなるもの、の4条件を満たす疾患と定義されます。その中でさらに、1.患者数が日本国内で一定の人数（人口の0.1%）に達しないこと、2.客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立していること の2項目を満たす疾患を厚生労働大臣が「指定難病」として定め、一定の認定基準を満たしている方に対してその治療に係る医療費の一部を助成することになりました。従来の特定期疾患の大部分を含む110疾患は第1次実施分として1月1日に実施されましたが、7月1日には2次実施分として196疾患が新たに追加され、現在は公費助成のある難病が306疾患に拡大されています。

実は難病法の内容は医療費助成だけではありません。医療提供体制の確保、人材養成、調査研究の推進、医薬品等の研究開発、療養環境整備、福祉サービス、就労支援など多方面にわたっており、これらを実現するための方針として、国は「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」を2015年9月15日に公布しました。このような背景で開催された2015年の埼玉県難病医療連絡協議会主催の研修会では「難病の新しい治療が実現するまで」というテーマで専門の先生がたからお話をうかがいました。このマニュアルはその内容をテキストの形にまとめたものです。

難病の患者さんは療養面での援助や治療費の補助だけでなく、治療法の開発を強く望んでおられるはずで、仕事として難病の患者さんにお会いする医療関係者の皆さまは、「クスリはいつできるんですか」「治療の研究はどこまで進んでいるんですか」という切実な質問に答えなければならない場面が少なからずあると思います。どのように答えるかはケースバイケースですが、少なくとも難病患者さんの医療に関係する私たちは、患者さんのもとに医薬品や医療機器が届くまで、有効性と安全性を確認するためにどのような過程を経るのかについて知っていることが大切です。

研修会は従来と異なる切り口でしたが、大変好評でありました。このマニュアルも皆さまのお役にたつものと確信しております。

2016年3月1日

埼玉県難病医療連絡協議会 会長
国立病院機構東埼玉病院
川井 充

目 次

「難病の新たな治療が実現するまで」……………	3
国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部長 尾方 克久	
「新しい治療の開発手順、難病でのむずかしさ」……………	6
国立精神・神経医療研究センター 臨床研究支援部 臨床研究支援室長 中村 治雅	
「リウマチ膠原病における新規治療」……………	15
国立病院機構東埼玉病院 リウマチ科 医長 中嶋 京一	
「神経・筋難病に対する新たな治療」……………	30
国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部長 尾方 克久	

難病の新たな治療が実現するまで：研修開催にあたって

国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部長

尾方 克久

11 回目を迎えました今回の埼玉県難病医療連絡協議会の中央研修会は『難病の新たな治療が実現するまで』というテーマで開催することになりました。

難病の新たな治療開発は、患者さんやご家族が「一日も早く」と待望されてきました。さまざまな病気で治療開発が進んでいる今日、その期待はますます高まり、また期待に応じて難病を適応とする医薬品や医療機器が承認されています。

2015 年秋にこのテーマで研修会を開催することは、「難病法の施行」と「医薬品医療機器等法の施行」という 2 つの意味で、誠に時宜を得たものとなりました。

「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」は 2014 年 5 月 30 日に公布され、2015 年 1 月 1 日に施行されました¹⁾。「難病対策要綱」に基づいて 1972 年以来行われてきたわが国の難病対策事業が、この法律により法定化されるという大きな変革です²⁾。「難病法」は、その第 4 条に「基本方針」の策定を定めていますが、2015 年 9 月 15 日に告示された「基本方針」を従来の難病対策事業と比べてみますと、「医薬品及び医療機器に関する研究開発の推進」という事項だけが新たに加わったことがわかります（表 1）。「難病法」に基づく新たな難病対策の中で「新たな治療の開発」が重視されていることがわかります。

本日のテーマに意義を与えるもう 1 つの法律が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」です。名称が長いので「薬機法」と略されることもあります。この法律は従来の「薬事法」が名称変更され、2013 年 11 月 27 日に公布され、2014 年 11 月 25 日に施行されました³⁾。新たな治療を開発し実用化するために行われる「治験」に関する規則の根幹をなす法律で、安全性の強化や新たな承認体制の構築がなされました。その第 1 条の 6 に『国民は、医薬品等を適正に使用するとともに、これらの有効性及び安全性に関する知識と理解を深めるよう努めなければならない。』と定められ、医薬品等の開発と適正使用に関する『国民の役割』が初めて規定されました。本日

の研修会を受講された、在宅療養に関わっておられる皆さまを通じて、患者さんやご家族に医薬品等の開発の意義と現状をお伝えいただけましたら、難病対策にとどまらず「医薬品医療機器等法」の趣旨にもかなう研修会となります。

以上の2つの意義を踏まえて、本日の研修会にご参加くださいましたら幸いです。

利益相反の開示

著者は、以下の企業からの受託研究・共同研究に、治験責任医師もしくは研究代表者として関わっています；田辺三菱製薬、エーザイ、グラクソ・スミスクライン、日本イーライリリー、ジェンザイム・ジャパン。

文献

- 1) 難病対策. 厚生労働省ウェブサイト, http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbyou/ 2016年1月31日閲覧
- 2) 2015年から新たに始まる難病対策. 難病情報センターウェブサイト, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4141> 2016年1月31日閲覧
- 3) 薬事法等の一部を改正する法律について. 厚生労働省ウェブサイト, <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000045726.html> 2016年1月31日閲覧

表1 従来の「難病対策事業」と「難病法における難病医療推進のための『基本方針』」の比較。

従来の「難病対策事業」の(i)は「難病法の『基本方針』」の[5]に、(ii)は[3][4]に、(iii)は[2]に、(iv)は[4][7][8]に、(v)は[7][8]に受け継がれている。総論である[1][9]を除くと、[6]の「医薬品及び医療機器に関する研究開発の推進」だけが、従来の「難病対策事業」になかった新しい事項であることがわかる。

(旧) 難病対策事業	「難病法」の『基本方針』
(i) 調査研究の推進	[1] 基本的な方向
(ii) 医療施設の整備	[2] 医療費助成制度
(iii) 医療費の自己負担の軽減	[3] 医療提供体制の確保
(iv) 地域における保健医療福祉の充実・連携	[4] 人材の養成
	[5] 調査及び研究
(v) QOLの向上を目指した福祉施設の推進	[6] 医薬品及び医療機器に関する研究開発の推進
	[7] 療養生活の環境整備
	[8] 医療等と福祉サービスに関する施策、就労支援に関する施策、その他関連施策との連携
	[9] その他の重要事項

新しい治療の開発手順 難病でのむずかしさ

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援室長
中村 治雅

1. はじめに

新しい医薬品や医療機器などが、世の中で広く使えるようになるまでには、様々な手順、困難がありとても長い道のりが必要です。日本においては、国が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)¹⁾に基づいて医薬品や医療機器などを承認する必要があります。新しい医薬品や医療機器が、どのように開発されて承認されるのか、また特に難病と言われる病気においては、なぜそのような開発が難しいのか、それを克服するための国の施策について解説したいと思います。

2. 新しい治療開発の手順 お薬が世の中にでるまで

新しいお薬が世の中に出るまでには、どのような道筋が必要かを例にとって考えていきます(図1)。まずは、基礎研究の段階では病気の原因や病態(その病気がどのようなものであるのか)の解明や、それに効果があるだろうお薬の候補となる物質を見つけます。そのあとに、動物でいろいろな試験が行われてお薬の候補が絞り込まれていき、最後に人間にその候補となるお薬を投与する臨床試験を行うことで、本当にそのお薬に効果があるのか、安全なものであるのかが明らかになります。なお、この最後の段階、厚生労働省から「薬」として承認を受けるために行う臨床試験のことを「治験」と呼びます。

(1) 基礎研究、シーズの発見

まずは、お薬の候補となる物質を見つけなければなりません。このお薬の候補となる物質をシーズ(日本語で、種の意味)と言います。製薬企業や大学や様々な研究機関の研究者たちは、日夜その病気に効きそうなシーズを作り出したり、自然界の中から世界中を探し回

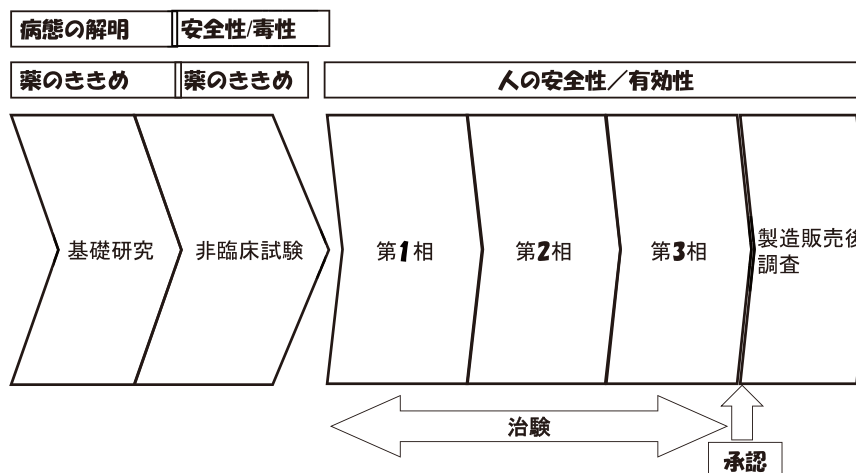


図1 医薬品が承認されるまでの道筋
 新しい医薬品が承認されるまでには、基礎研究、非臨床試験、治験を行う必要がある

り見つけ出そうとしています。また、その物質はどのような性質を持ったものなのかも明らかにしようと研究しています。ノーベル医学生理学賞で一躍有名になった、北里大学特別栄誉教授大村智氏が発見された寄生虫の薬であるイベルメクチンも、もとは土の中にいた放線菌と言われる細菌の一種が作り出す物質から作られています。この段階では、何千という非常に多くのシーズが生み出されては消えていきます。

(2) 非臨床試験

基礎研究の段階で、シーズが見つかった場合には次のステップに進みます。まだ、基礎研究で候補になった段階ではすぐに人に投与するわけにはいきません。次のステップでは、動物を使って病気へ本当に効きそうなのか、本当に安全なのかを詳しく調べます。使われる動物はネズミやウサギ、イヌやサルを用いて行われます。ここでは、様々な試験が行われています。薬効薬理と呼ばれる、どのような効果があるのか、メカニズムを探る試験、薬物動態というお薬が体内でどのように吸収されて、どのように体に分布していき代謝されて、排泄されるのかをみる試験、安全性薬理試験というどのような部位にどのような作用をもたらすのか安全性の面から調べる試験、その他にも多くの試験が実施されています。

これらの試験で、人に投与する前の多くの情報を得たうえで、初めて人に投与することができるのです。

(3) 治験

非臨床試験での結果、人での検討が始まります。治験には、大きく分けて、以下のような段階があります。

1) 第1相試験

非臨床試験で、動物に対して様々な試験が行われて人での有効性や安全性が期待される結果が得られた場合に、治験が開始されます。ただ、多くの場合にはすぐにたくさんの患者さんに投与されるわけではありません。実のところ、実験動物と人との間には大きな種差（動物の種類による違い）が存在しています。やはり人のことは人で試してみないとわからないのです。実際に、動物では観察されなかったことが人に投与してみて初めてわかることも少なくありません。よって、初めて人に投与される試験では非常に慎重に試験が進められます。多くの場合には、比較的少数の健常成人男性を対象として、非常に少量から徐々に投与量を増やす方法で行われます。

この段階では、まず本当に人に投与しても問題ないのかという安全性と投与されたお薬がどのように体の中で吸収、分布して、代謝、排泄されていくのかという薬物動態というものを明らかにすることが主な目的として行われます。

2) 第2相試験

第1相試験で、人への安全性が示され、お薬の体内での動きなどがわかった後に、比較的少数の患者さんに対して行われる試験を第2相試験と言います。この段階の試験は、探索的試験とも呼ばれています。この段階では、本当に対象とする患者さんに効果があるのだろうか、どれくらいの量や回数投与すれば効果が得られるのだろうか、患者さんに投与するとどのような効果が見られるのだろうか、安全に投与できるのだろうか、などの多くを試している、つまり探索している段階の試験です。

多くの場合、この段階で患者さんにお薬が試されることから、ここでそのお薬の効果が試されることとなります。もし、ここで患者さんに対してなんら有効性が示されなかったり、患者さんにとって重大な副作用などが起こればそのお薬の開発は中止することとなります。

3) 第3相試験

第2相試験で、少数の患者さんに対して有効性や安全性が示された場合に最後の段階として実施される試験です。第2相試験での探索的な結果を、検証するという意味合いで、検証的試験とも呼ばれます。

承認申請を行う前の最終段階でもあり、本試験で患者さんへの有効性や安全性が示されなければ、承認申請を行うことができません。

試験の規模は、疾患にもよりますが、かなり大規模になることがあります。よって、多数の施設で同時に実施されることとなります。またこの試験では、例えばすでに世の中に有効なお薬である標準薬がある場合にはそのお薬を対照に、そのような標準薬がない場合にはプラセボと呼ばれる薬としての有効成分は何も入っていないものを対照にして、比較検討が行われます。

4) 長期投与試験

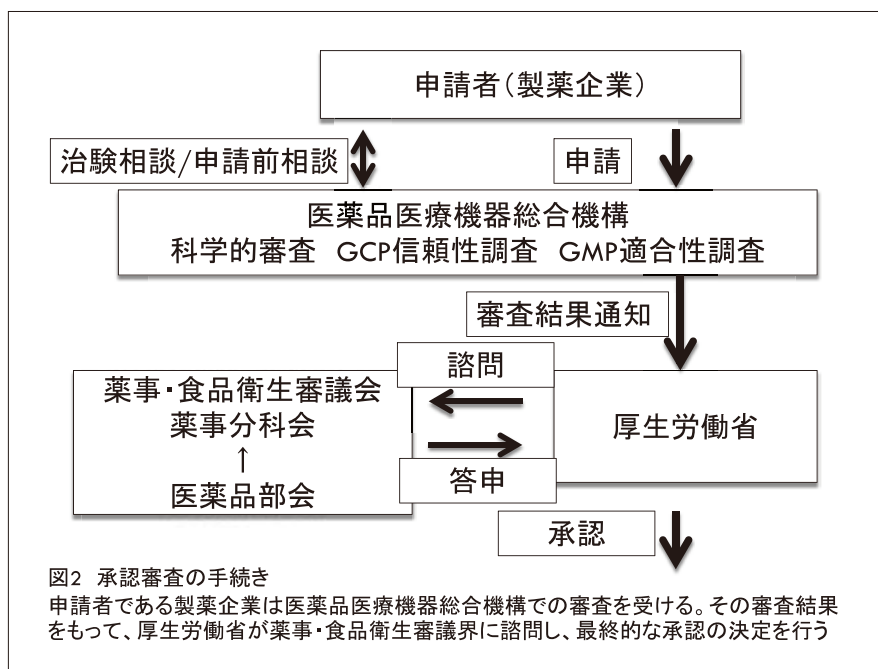
第2相試験から第3相試験が実施されている期間にかけて実施される試験です。致命的(すぐに生命に関わらない)でない病気に対して年余に渡る長期間投与されることが想定されるお薬では、承認申請の際に必要とされます。通常1年間を継続して投与する試験が実施されます。

(4) 承認審査 (図2)

基礎研究から、非臨床試験、治験と長い時間を経て、薬の候補がある疾患に対して効果があり、安全であるとの結果が得られると、製薬企業は国にその製造販売を認めてもらうために承認申請を行うこととなります。

製薬企業は、決められた作成要領に従って承認申請資料を作成し、まず医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)に申請を行うこととなります。PMDAは提出された申請資料の信頼性の調査を行うとともに、本当にその薬の候補が対象となる患者さんにとって効果があり、また安全に投与できるのかについて、莫大な資料を精査・審査を行います。また、専門協議と呼ばれる、外部の専門家との会議も実施した上で、審査結果報告書を厚生労働省に

提出することになります。厚生労働省は、薬事食品衛生審議会の意見を聞いた上で、承認が可能かどうかの判断を行います。



(5) 製造販売後調査

お薬は、承認された時点で終わりではありません。市販された後にはこれまでに投与されていなかったような数多くの患者さんに使用されます。そのような状況での安全性や有効性の情報を集めて、よりその薬の適切な情報を医療現場に提供していくことが重要です。そのために、承認された後に引き続き調査が行われます。

3. 治験を行ううえでのルール 患者さんの人権、安全性が大事

新しいお薬の開発には、とても長い道のり、手順があることがわかりました。そのために、治験と呼ばれるヒト（健康な人が対象になる場合や、患者さんが対象になる場合があることは、すでに説明しました）を対象に行われる臨床試験がとても重要なのですが、そのためのルールが作られています。新しいお薬を開発するためとはいえ、明らかな人体実験のようなことが行われてはなりません。そのルールを厚生労働省が定めており、「医薬品の臨床試験の実施の基準」²⁾といます。これはGCP（Good Clinical Practice、一般的に“ジーシーピー”）とも呼ばれ、世界中共通のルールとなっています（図3）。これは、治験に参加する人の人権を守り、科学的で信頼性のある臨床試験を実施するためのルールです。なにより患

者さんの人権や安全が守られること、科学的に正しい治験が実施されていること（全く科学的に意味のない治験は、ただの人体実験になりかねません）、その治験の結果が信頼できるものであること（結果がでたらめであれば、治験を実施したことの意味がなくなってしまいます）を重点に様々な規則があります。

例えば、治験を行いたい製薬企業や研究者は、治験を実施するときには必ず国に届出を出さなければいけません。その届出を国は調査して問題があれば変更の指示をすることができます。さらに、治験を行う施設でも必ず「治験審査委員会」と呼ばれる委員会で、その治験を行っても治験に参加する患者さんにとって問題ないのか等の審査が行われています。また、治験が開催された後もその治験がGCPに沿って正しく行われているか確認します。もし、治験中に何か重大な副作用が起こった場合には国に報告しなければなりません。参加を希望する方がいらっしゃる場合には、治験に参加する前には必ずわかりやすく十分な説明を行って、その治験の目的や予想される効果、副作用などの内容を十分理解した人だけが参加するような手続きが取られます。これはインフォームド・コンセントと呼ばれます。

以上のような様々なルールにより、治験を適切に参加される方の人権や安全性の配慮がなされた上で行われています。

- **医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令**
(平成九年三月二十七日厚生省令第二十八号)
- **医薬品の臨床試験の実施の基準が示されている**
- **治験に参加する人の人権や安全が守られるようにした規則**
- **倫理性・科学性・信頼性の確保**

図3 GCP(Good Clinical Practice)
治験に参加する人の人権を守り、科学的で信頼性のある臨床試験を実施するためのルール

4. 医薬品の開発は、成功確率が低く、長く、費用がかかる

新しい薬が世の中に出るまでには、多くのお薬の候補が淘汰されていき、開発には時間もかかり、またその費用も莫大にかかります。日本製薬工業協会が行ったアンケート調査³⁾に

よると、前臨床試験（非臨床試験と同じ）で試されていた候補が承認されるまでの成功確率は0.18とされています。承認までにかかる時間は、110ヶ月、9.2年間かかるとの結果でした。また一つの新しい薬を世に出すには約480億円かかっているとの試算もされています。海外においても、医薬品開発の成功確率は低いことは報告されており、例えば第1相試験を実施した薬のうち承認されるのは約1割でしかありません⁴⁾。当然、その薬の性質や、対象となる疾患によって異なることではありますが、医薬品の開発はとても困難な道のりであることの一端がわかると思います。

5. 難病法の成立による新しい治療法の開発

平成26年5月23日に、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）⁵⁾が成立し、平成27年1月1日に施行されました。この法律は、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会において検討されてきた難病対策への改革に基づくものです。難病対策の改革基本理念には、難病の治療研究を進め、疾患の克服を目指すことが掲げられており、それに基づく改草原則の一つが難病の効果的な治療方法を見つけるための治療研究の推進です。今後は、難病法のもとでより医薬品等の開発促進が図られると考えられます。

また、難病法により指定難病が新たに規定されました。難病の定義である、発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって長期の療養を必要とすることとなるものに加えて、患者数が日本国内で一定の人数に達しないこと（「人口の0.1%程度」に達しない場合）で、診断に関し、客観的な診断基準が定まっている疾病に対しては、指定難病として医療費助成の対象となりました。これに伴って、これまで薬機法に基づき指定されていた希少疾病用医薬品等の指定基準のうち対象患者数の要件が変更されました。これまでは、一律に患者数は本邦において5万人未満であったのが、指定難病の場合にはその対象者数の範囲となりました⁶⁾。よって、指定難病に対して開発するお薬であれば、ある一定の条件を満たせば国から希少疾病用医薬品として指定されることで、様々な支援や優遇措置が受けられるようになりました。

6. 難病での治療法開発の難しさとその対策

(1) 難病における治療法開発は困難

難病と呼ばれる病気の多くは、とても治療薬の開発が困難とされています。その理由は、「難病」と呼ばれる病気の定義を見れば明らかです。その定義は、発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって長期の療養を必要とすることとなるもの、とされています。発病の機構が明らかでないことは、そもそも病気の正体がよくわかっていないことを意味しています。その状況ではどのような薬を開発して良いかもわかりにくいのです。希少な疾病であることも困難な大きな原因です。患者さんが少ないことは、患者さんの情報が限られており、専門医やその医療機関も少ないことになります。そのような状況では、なかなか研究も進みにくく、またいざ治験を行おうと計画しても患者さんが集まりません。長期の療養が必要となることもその理由のひとつです。多くの難病は徐々に進行していきますので、薬の効果を調べようとしても長い期間患者さんを観察しないといけないことも想定されます。治験の期間が延びる分だけ、治験に参加する患者さんは集まりにくいですし、治験を行うのに時間と費用がかさむことになります。難病の治療法開発は困難がともなうのです。

(2) 難病における治療法開発の促進、国の支援中心に

難病法の成立によって、国は難病の治療法開発の促進に向けて様々な支援を行うこととなります。その中でも、最近の大きな話題は、平成27年4月の国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMED。エームドと呼びます）の設立があげられます。AMEDは、これまでは文部科学省・厚生労働省・経済産業省がそれぞれ提供してきた医療分野の研究開発に関する予算を集約して、基礎段階から実用化（例えばお薬の承認など）までを一貫してマネジメントする組織です。それによって、より効率的に研究開発が進むと考えられます。AMEDの主な事業の一つとして難病克服プロジェクトがあり、難病の克服を一つの重点課題として取り組んでいます。そのために、戦略推進部の中に難病研究課も設置されています。難治性疾患実用化研究事業は、難病法の成立を受けて「希少性」、「原因不明」、「効果的な治療方法未確立」、「生活面への長期にわたる支障」の4要件を満たすような、希少難治性疾患を対象として病因・病態の解明、画期的な診断・治療・予防法の開発推進を目

的としている事業です。その他にも、iPS細胞を活用した難病研究に対する事業もあり、このような形で国が研究を支援しています。今後は、一貫した難病への研究開発が行われることが期待されています。

7. 最後に

難病の患者さんにとって、治療研究が進みその疾患が克服されることは大きな希望です。新しい医薬品や医療機器などが開発されるまでには、とても長い期間と大変な労力が必要です。そのためにも、患者さんやその家族、そこに関わる医療関係者、行政機関、研究者、製薬企業などのすべての関係者が協力することが大変重要なことです。

(引用)

- 1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年八月十日法律第百四十五号）
- 2) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成九年三月二十七日厚生省令第二十八号）
- 3) 八木崇、大久保昌美、医薬品開発の期間と費用 - アンケートによる実態調査 - 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.59
- 4) Kola I et al, Nature Rev Drug Discov, 3: 711-715, 2004
- 5) 難病の患者に対する医療等に関する法律（平成二十六年五月三十日法律第五十号）
- 6) 希少疾病用医薬品等の指定に関する取り扱いについて（平成27年4月1日薬食発0401第11号）

(参考資料)

- 1) 臨床試験のABC（日本医師会生涯教育シリーズ）. 日本医師会発行. 医学書院, 2007
- 2) 「くすり」と「治験」改定第4版 日本製薬工業協会 http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/pdf/chiken_081.pdf
- 3) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 <http://www.amed.go.jp>

リウマチ膠原病における新規治療

国立病院機構東埼玉病院 リウマチ科

中嶋 京一

はじめに

リウマチ膠原病領域の新規治療薬の一つが、生物学的製剤である。新規といっても、最初の生物学的製剤が関節リウマチ（RA）の治療薬として発売されたのは12年前の2003年にさかのぼる。しかしその後、構造を改善した製剤や、新たなターゲットに対する製剤が発売され、現在7種類の生物学的製剤がRAに使用可能となっている。更に、その他の自己免疫疾患にも適応が拡大し、今では多くの診療科で使用されている製剤である。また今後も新規製剤の発売が予定されている。

そこで、RAに対する生物学的製剤を紹介することが、全ての生物学的製剤を理解する基礎になると考え、本日より取り上げることにする。

講演内容

RA について

- 症状と病態
- 治療方針

生物学的製剤について

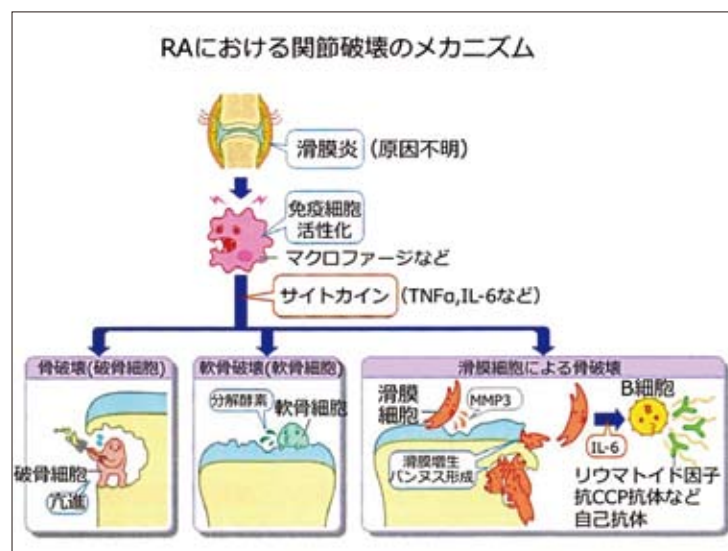
- 定義と作用機序
- 効果と適応基準
- 種類と各製剤の特徴
- 副作用とその対応、取り扱い上の注意点

まとめ

1. RA について

(1) 症状と病態

- 原因不明の慢性に経過する全身炎症性疾患。
- 骨、軟骨の破壊、滑膜の増殖により関節変形を生じる。
- 人口の 0.3 ~ 0.8% に発症し女性に多い (男女比 1:3.4)。
- 好発年齢は 30 ~ 50 歳代。60 歳以上では男性の方が多い。
- リウマチ膠原病科で最も高頻度。
- 特徴的な関節変形として、スワンネック変形、ボタン穴変形、尺側偏位がある。
- 関節炎の好発部位は、近位指節間 (PIP) 関節、中手指節 (MP) 関節、中足趾節 (MTP) 関節などである。
- レントゲン所見では、関節裂隙狭小化、骨びらん、MP 関節亜脱臼、尺側偏位、骨性強直などを認める。
- RA では関節滑膜が増殖しパンプスとなり、軟骨や骨を破壊する。そのメカニズムとしては、滑膜炎により免疫細胞が活性化しサイトカインが増加した結果、軟骨細胞や破骨細胞、滑膜細胞による軟骨破壊、骨破壊、滑膜増生、パンプスの形成が起こると推測されている。またリウマトイド因子や抗 CCP 抗体、自己抗体の産生も認められる (下図)¹⁾。



- RA では無治療のまま放置すると、関節破壊が高度に進行する。一方、発症後2年以内の比較的早期に積極的な治療を開始すると、関節破壊の進行は軽度で済む。この2年間は治療効果の最も高い限られた時期であり、「Windows of opportunity」として知られている。高度に破壊された骨を修復する治療法は現時点では存在しないため、破壊される前のいかに早期に治療を開始するかがポイントになる。

RAに対する治療薬は、疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drug: DMARD）と言われる。DMARDには従来型DMARD（conventional synthetic DMARD: csDMARD）と生物学的DMARD（biological DMARD: bDMARD）があり、前者は更に免疫調整薬と免疫抑制薬に分類される。免疫調整薬は古くから使用されてきた薬剤で、サラゾスルファピリジンやブシラミンが含まれる。免疫抑制薬の代表はメトトレキサート（MTX）で、関節リウマチ治療の第1選択薬である。bDMARDは7種類市販されている。最も最近発売されたトファシチニブ（細胞内伝達シグナル阻害薬）は内服薬で作用機序もbDMARDと異なるが、1剤以上のbDMARDが無効な場合に使用することが推奨されているため、便宜的にbDMARDに分類される。

免疫調整薬

- ブシラミン（リマチル）
- サラゾスルファピリジン（アザルフィジン EN）
- イグラチモド（コルベット・ケアラム）
- アクタリット（モーバー・オークル）
- オーラノフィン（リドーラ）
- 金チオリンゴ酸ナトリウム（シオゾール）
- ペニシラミン（メタルカプターゼ）
- ロベンザリット（カルフェニール）

免疫抑制薬

- メトトレキサート（リウマトレックス・メトレートなど）
- タクロリムス（プログラフィなど）
- レフルノミド（アラバ）

ミゾリビン（ブレディニン）

bDMARD

インフリキシマブ（レミケード）

エタネルセプト（エンブレル）

アダリムマブ（ヒュミラ）

ゴリムマブ（シンポニー）

セルトリズマブ ペゴル（シムジア）

トシリズマブ（アクテムラ）

アバタセプト（オレンシア）

トファシチニブ（ゼルヤンツ）

(2) 治療方針

- RA の治療方針は、関節リウマチ診療ガイドライン 2014 に記載されたアルゴリズム²⁾に基づく。

- Phase I

MTX が禁忌ではない場合

MTX を開始し効果不十分なら csDMARD を併用。

MTX が禁忌の場合

csDMARD を開始し効果不十分なら他の csDMARD を併用。

いずれの場合も短期間のみ少量ステロイドが追加可能とされている。

治療目標（臨床的寛解もしくは低疾患活動性）を 6 ヶ月以内に達成したらその治療を継続し、達成できなかった場合は Phase II に移行する。

- Phase II

Phase I が効果不十分または副作用で継続不可の場合が該当。

予後不良因子あり（リウマチ因子・抗 CCP 抗体陽性（高値）、高疾患活動性、早期からの関節破壊）

bDMARD（TNF 阻害薬またはトシリズマブ（TCZ）またはアバタセプト（ABT））を開始。

予後不良因子なし

次の csDMARD (1 剤または複数、ステロイド併用可) を開始。

治療目標を 6 ヶ月以内に達成できなければ bDMARD を追加。

いずれの場合も治療目標を 6 ヶ月以内に達成したらその治療を継続し、達成できなかった場合は Phase III に移行する。

- Phase III

bDMARD を変更するか、トファシチニブへ変更。

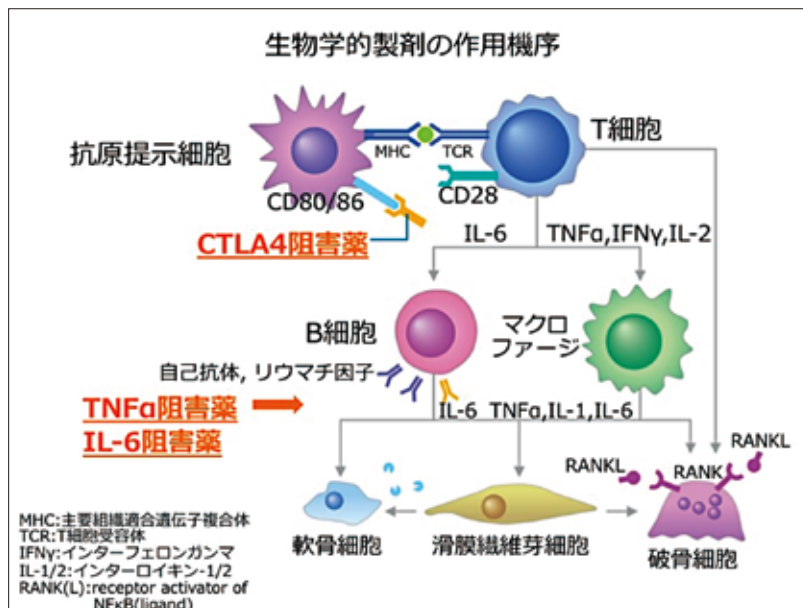
治療目標を 6 ヶ月以内に達成したらその治療を継続、達成できなかった場合は更に bDMARD を変更する。

2. 生物学的製剤 (bDMARD) について

(1) 定義と作用機序

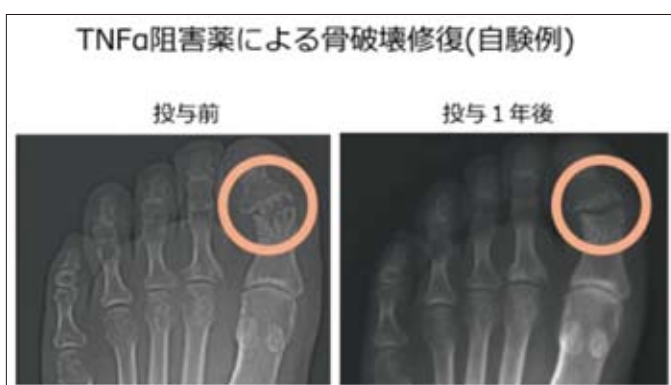
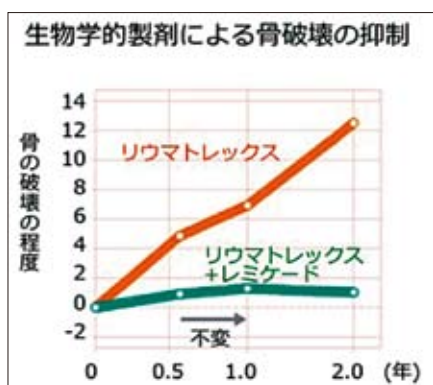
- bDMARD は、生物から産生される物質 (蛋白質) を応用して作成された治療薬と定義される。
- 治療対象となる標的の違いから、3 種類に分類。
 - 腫瘍壊死因子 (TNF α) 阻害薬
 - インターロイキン -6 (IL-6) 阻害薬
 - T 細胞共刺激分子 (CTLA-4) 阻害薬

細胞内伝達シグナル (ヤヌスキナーゼ (JAK)) 阻害薬も便宜的に bDMARD として扱う。
- TNF α 阻害薬と IL-6 阻害薬は、関節で過剰に発現している TNF α と IL-6 の働きを阻止することで効果を発現する。T 細胞共刺激分子阻害薬は、抗原提示細胞上の共刺激分子である CD80/86 を阻害し、T 細胞への刺激伝達を阻止する (下図³⁾ を抜粋一部改変)。



(2) 効果と適応基準

- MTX は RA の第 1 選択薬であるが、骨破壊の進行を完全に阻止することはできない。一方、MTX を TNF α 阻害薬（インフリキシマブ）と併用した場合、破壊がほとんど進行しないことが報告されている⁴⁾（下図左）。自験例では骨破壊が修復した例も経験された（下図右）。



- IL-6 阻害薬（トシリズマブ）にて低疾患活動性に到達した症例に対して1年間投与を中止し観察したところ、1年後も 13.4%の症例で低疾患活動性が維持された。また 10%では内服薬が一切不要（ドラッグフリー）であった。この状態が維持されれば「治癒」したことになるため、以前は寝たきりになることも多かった RA が治癒する時代

がいよいよ見えてきた⁵⁾。

- bDMARD の適応基準⁶⁾

① 圧痛関節 6 関節以上

② 腫脹関節 6 関節以上

③ CRP 2.0 mg/dl あるいは ESR 28 mm/h 以上

あるいは④、⑤いずれかを認める場合も使用を考慮。

④ 画像検査において進行性の骨びらんを認める

⑤ DAS28-ESR \geq 3.2 (中等度活動性以上)

- TNF 阻害薬のみ、以下の基準が適応可能⁶⁾

既存の抗リウマチ薬による治療歴のない場合でも、罹病期間が6ヶ月未満の患者では、

① DAS28-ESR > 5.1 (高疾患活動性) で

② 予後不良因子 (リウマチ因子陽性、抗 CCP 抗体陽性または画像検査における骨びらんを認める) を有する場合

MTX との併用を考慮する。

- 投与禁忌

感染症 (活動性結核 *, B 型肝炎ウイルス感染者 **, 非結核性抗酸菌症 (一部例外あり))

陳旧性肺結核 ***

うっ血性心不全 (NYHA 分類 III 度以上)

悪性腫瘍、脱髄疾患の既往歴および家族歴

* 治療終了後投与可

** キャリア例は治療併用で投与可

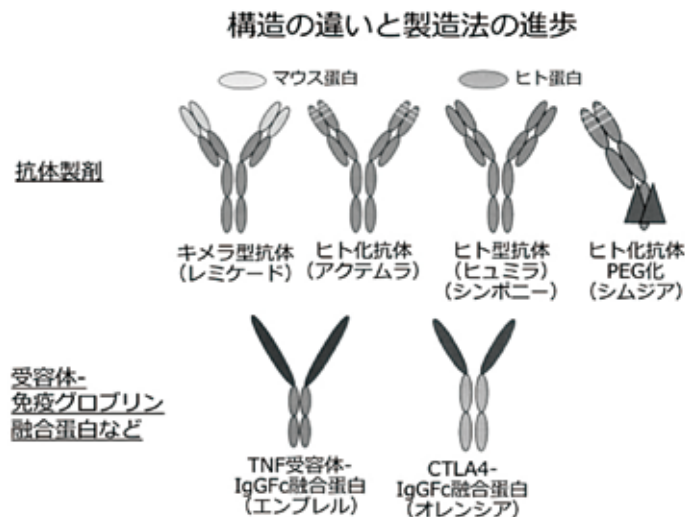
*** 3 週間前からイソニアジド予防内服し投与可

(3) 種類と各製剤の特徴

- bDMARD の薬理学的特徴と用法などは以下の通り。

商品名	標的分子	MTX	用法	投与間隔	投与時間	自己注射	半減期
レミケード	TNF α	必須	点滴静注	0,2,6以後8週	0,2,6週2時間以後1時間		8-10日
エンブレル		必須ではない	皮下注	毎週/週2回		可	3-5.5日
ヒュミラ				2週			-14日
シンボニー				4週			3.5-5.5日
シムジア				2週 安定期4週			7.6-13.8日
アクテムラ	IL-6			点滴静注			4週/2週
オレンシア	CTLA4		点滴静注/皮下注	0,2,4週以後4週/毎週	30分		10日
ゼルヤンツ	JAK1-3		内服	1日2回			2.1-3.6時間

- bDMARD は、構造的に抗体製剤と受容体-免疫グロブリン融合蛋白の2種類が存在する⁷⁾。抗体製剤のうち、最初に発売されたインフリキシマブはマウス蛋白とのキメラ型抗体だったが、その後発売されたものはヒト化抗体（トシリズマブ）もしくはヒト型抗体（アダリムマブ、ゴリムマブ）となり、二次無効がおきにくい構造になった。最も新しい製剤（セルトリズマブ ペゴル）ではFc部分がポリエチレングリコール（PEG）化され、副作用の軽減と効果の持続作用が期待されている。受容体-免疫グロブリン融合蛋白で最初に発売されたのはエタネルセプトで、TNF受容体とIgG-Fcの融合蛋白だった。次に発売されたアバタセプトは、CTLA-4とIgG-Fcの融合蛋白である。



- bDMARD の選択は、患者本人の病状や投与経路の好み、通院頻度、副作用や治療費をどの程度重要視するかにより、異なってくる。具体的には、点滴投与か皮下注射か、点滴なら通院は4週毎か8週毎か、皮下注射なら病院施行か自己注射か、かつ毎週/2週毎/4週毎施行か、などである。納得の上で無理なく継続できる製剤を選択することは重要である。
- TNF α 阻害薬について
 - a. TNF α は健常人では異物を攻撃する役割を果たすが、RA では骨を攻撃する。
 - b. 例えばインフリキシマブは、TNF α と結合して働きを阻害する、TNF α 産生細胞を破壊する、受容体に結合した TNF α を除去するなどの薬理作用を及ぼす。
 - c. インフリキシマブの特徴は、日本初の bDMARD であること、MTX の併用が必須であること、点滴静注製剤であること、4 回目以降は 8 週間に 1 回の点滴静注で済むこと、増量と期間短縮が可能なことである。
 - d. エタネルセプトの特徴は、MTX 併用が必須ではないこと、皮下注製剤であること、投与間隔は週 1 回もしくは 2 回であること、自己注射可能であること、TNF 受容体に対する製剤であることである。剤型としては、シリンジ製剤とペン型製剤がある。
 - e. アダリムマブの特徴は、MTX 併用が必須ではないこと、皮下注製剤であること、投与間隔は 2 週に 1 回であること、自己注射可能であること、完全ヒト型製剤であること、増量可能であることである。
 - f. ゴリムマブの特徴は、MTX 併用が必須ではないこと、皮下注製剤であること、投与間隔は 4 週に 1 回であること、完全ヒト型製剤であること、増量可能であることである。但し自己注射は不可であり、病院内でしか投与できない。
 - g. セルトリズマブ ペゴルの特徴は、MTX 併用が必須ではないこと、皮下注製剤であること、投与間隔は 2 週に 1 回もしくは 4 週に 1 回であること、自己注射可能であること、PEG 化製剤であることである。シリンジは使用しやすいように工夫された構造になっている。

- IL-6 阻害薬について

トシリズマブの特徴は、初の国産品であること、IL-6 受容体に対する抗体製剤であること、MTX 併用が必須ではないこと、皮下注製剤と点滴製剤があること、投与間隔は2週に1回（皮下注）もしくは4週に1回（点滴）であること、自己注射可能であることである。皮下注射の剤型としては、シリンジ製剤とペン型製剤がある。

尚、投与後 CRP が陰性化するため感染症罹患時にも上昇しにくく、注意が必要である。また大腸憩室症例では消化管穿孔のリスクがあるため、使用を避けるべきである。

- T 細胞共刺激分子阻害薬について

アバタセプトの特徴は、MTX 併用が必須ではないこと、皮下注製剤と点滴製剤があること、投与間隔は週1回（皮下注）もしくは4週に1回（点滴）であること、自己注射可能であることである。また使用後調査では副作用が少ないことが報告されており、他の薬剤が使用困難な症例で使用されることがある。

(4) 副作用とその対応、取り扱い上の注意点

- 副作用

- a. 感染症

細菌性肺炎、結核、敗血症、ニューモシスチス肺炎、皮膚感染症、B 型肝炎再活性化など。

- b. 投与時反応、遅発性過敏症

点滴中または終了後起こる発熱、頭痛、発疹。遅発性は点滴後3日以上経過してから。

- c. 臨床検査値異常

白血球減少、好中球減少など。

- d. 投与部位反応

皮下注射を施行した皮膚の発赤、熱感、腫脹。

- e. 心不全の増悪

- f. 自己免疫疾患の誘発
- g. 悪性腫瘍？
- bDMARD の費用

3割負担で年間 50 万円前後の費用がかかる。製剤別の標準的な費用（月額）は以下の通り。

 - a. インフリキシマブ（レミケード）

¥53722（体重 50kg（150mg）、8 週毎に使用）
 - b. エタネルセプト（エンブレル）

¥37502（50mg ペン型製剤を週 1 回使用）
 - c. アダリムマブ（ヒュミラ）

¥39086（40mg シリンジ製剤を 2 週毎に使用）
 - d. ゴリムマブ（シンポニー）

¥37987（50mg シンリジを月 1 回使用）
 - e. セルトリズマブ ペゴル（シムジア）

¥38096（200mg シリンジを 2 週毎に使用）
 - f. トシリズマブ（アクテムラ）

¥27183（体重 50kg（400mg）、4 週毎に使用）

¥23575（162mg オートインジェクター製剤を 2 週毎に使用）
 - g. アバタセプト（オレンシア）

¥32997（体重 50kg（500mg）、4 週毎に使用）

¥33539（125mg シリンジ製剤を週 1 回使用）
 - h. トファシチニブ（ゼルヤンツ）

¥47007（毎日 2 錠内服）
- bDMARD 取り扱い上の注意点

皮下注製剤

保管は冷蔵庫で。

使用 30 分前に室温に戻す（冷たいまま皮下注すると痛みが増す）。

60分以上使用しない場合は冷蔵庫に戻す。

(高温で蛋白質が変性すると使用不可)

点滴製剤

溶解時に決して泡立てない。

(泡の表面に薬剤が付着し溶解しなくなる)

溶解した製剤は3時間以内に使用する。

- bDMARD 投与期間中の観血的処置

施行時期

投与間隔の中間で施行 (かつ2週間以上経過後)

8週間隔なら投与4週後

4週間隔なら投与2週後

2週間隔なら投与2週後 (投与は1回スキップ)

週1回なら1回投与スキップした1週後

投与再開時期

抜糸後、創部が治癒してから。

浸出液や膿がある場合は治癒するまで中止。

感染症罹患後

治癒後1週間以降に再開。

- 点滴製剤の投与時反応とその対応

発現時期

投与中あるいは投与終了後24時間以内に発現。

初回と2回目は特に注意。

症状

重篤なアナフィラキシー様症状。

呼吸困難、気管支痙縮、血圧上昇・低下、チアノーゼ、低酸素血症、

発熱、蕁麻疹など。

処置

投与速度を下げる、または中断。

抗ヒスタミン薬内服、点滴。

重症の場合は酸素投与、ステロイド、昇圧剤投与。

- 過去に投与時反応を起こした場合の対策例

- a. ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン

皮疹・呼吸困難、頭痛、発熱に対して使用。

処方例 レスタミン (10) 3T1x、カロナール (200) 3T1x
(レミケード開始 1 時間後内服)

- b. H1 ブロッカー、H2 ブロッカー

皮疹、呼吸困難などに対して使用。

処方例 タリオン (10) 1T1x、ガスター (10)1T1x
(レミケード開始 3-7 日前から内服)

- c. ヒドロコルチゾン

アレルギー反応抑制目的で使用。

処方例 サクシゾン 300mg + 生理食塩液 100ml (15 分で点滴静注)

- d. グリチルリチン酸

蕁麻疹に対して使用。

処方例 強力ネオミノファーゲンシー 40mL + 生理食塩液 100ml

- 皮下注製剤の投与部位反応とその対応

発現時期

投与直後あるいは 2 ～ 3 日以内に発現。

症状

注射部位の掻痒感や疼痛を伴う紅斑、

対応

注射部位を毎回変える。

必要に応じて抗ヒスタミン薬外用、抗アレルギー薬内服。

- RA 以外の bDMARD 適応疾患

ベーチェット病（ぶどう膜炎）

インフリキシマブ（レミケード）

ベーチェット病（腸管型）

インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）

ベーチェット病（神経型・血管型）

インフリキシマブ（レミケード）

強直性脊椎炎

インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）

乾癬（関節症性）

インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）

乾癬（尋常性）

インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）

乾癬（膿疱性・紅皮症）

インフリキシマブ（レミケード）

若年性特発性関節炎

エタネルセプト（エンブレル）、アダリムマブ（ヒュミラ）、

トシリズマブ（アクテムラ）

クローン病

インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）

潰瘍性大腸炎

インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）

キャッスルマン病

トシリズマブ（アクテムラ）

3. まとめ

- RA に対する新規治療薬として、bDMARD が使用されている。
- 有効性が高い薬剤であるが、重篤な副作用が起りうること、他の薬剤と一部取り扱ひ方法が異なることに注意が必要である。
- RA 以外にも適応が拡大しており、今後様々な分野で使用されると予想される。

4. 参考文献

1. 三村俊英：関節リウマチ，病気がみえる．Vol. 6 免疫・膠原病・感染症．Medic Media, 2009, p52-60.
2. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. 一般社団法人日本リウマチ学会編集. メディカルレビュー社, 2014, p44-48.
3. オレンシア総合製品情報概要. ブリストルマイヤーズ / 小野薬品工業, 2013, p34.
4. Maini RN. Arthritis Rheum 2004; 50:1051.
5. Nishimoto N. Mod Rheumatol 2014; 24:17.
6. 関節リウマチに対するTNF阻害薬使用ガイドライン2012年改訂版. 日本リウマチ学会.
7. 竹内勤. 分子リウマチ治療 2011; 6: 131.

神経・筋難病に対する新たな治療

国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部長

尾方 克久

1. はじめに

神経難病、とりわけ神経変性疾患の治療開発が難しいことは、以前から指摘されています¹⁾。それだけ、根本的治療法の開発が切望されてきた疾患群と言えます。医学の進歩により、神経難病の治療開発が進んでいます。ここでは、神経・筋疾患の難病対策における動向と、治療開発における特性を説明し、いくつかの神経難病に対する治療開発の現状をご紹介します。

2. 指定難病における神経・筋難病の動向

2015年1月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」における『難病』の定義²⁾は、従来の「難病対策要綱」(1972年10月)における定義から若干の変更が加えられました(表1)。新たな定義に基づいて、2015年7月までに306疾病が指定難病として告示されました。この306疾病のうち、難病情報センターウェブサイトでの分類によれば³⁾、79疾病が『神経・筋疾患』とされています(表2)。従来の難病対策事業の対象であった「特定疾患」では同ウェブサイトでは神経難病と分類されていたライソゾーム病・副腎白質ジストロフィー・ペルオキシソーム病は、現在は「代謝系疾患」に分類されています。また皮膚筋炎/多発性筋炎は、筋肉を病気の主座としますが、従来から「免疫系疾患」に分類されています。

指定難病には筋ジストロフィー類縁疾患が多数含まれましたので、これら79疾患は「神経・筋難病」と呼ぶのがふさわしいと思います。その発症機構や症状は多岐にわたりますが、病態機序から「変性疾患(神経・筋細胞が徐々に衰える)」「免疫性疾患(発症機構に免疫異常が関与する)」「発作性疾患(てんかんや筋強直といった発作性症状が前景)」「先天異常・形成異常」の4つのグループに概ね分類できるかと思います(表2)。

3. 神経・筋難病に対する治療開発の特性

神経・筋難病の治療開発が難しい理由には、以下の要因があります。

- ・病気の種類が多い

内科の医学教科書で、分量が一番多いのが神経系です。それだけ神経系の病気の種類は多いのです。病気ごとに根本的治療は異なりますから、それだけ開発が多岐にわたり大変になります。

- ・患者が少ない病気（希少疾病）が多い

病気の種類が多いばかりでなく、患者数が少ない病気が多いことが、神経・筋難病の特徴です。患者数が少なければ、病気の実態がなかなかわかりません。また、治療開発には患者さんにご協力いただく臨床試験（治験）が不可欠ですが、患者数が少ない病気ではご協力いただける患者さんを探すのに苦労します。

- ・治療が「効く」かどうか（有効性）の判断が難しい

とくに神経・筋変性疾患には緩徐進行性の経過をたどる疾病が多く、その病態を抑止するような治療の開発が図られています。しかし、年単位でゆっくり進む病態をより遅く抑止するという有効性を証明することは容易ではありません。変化が小さく遅いので、一定時間内に有効性を明らかにするには、治療開始前と比べても、対照群と比べても、その差をとらえにくいからです。

また、神経・筋難病では、その病状や重症度を検査で測定することが難しいことが多いため、有効性を評価する尺度の選定に悩むことが稀ではありません。対象となる疾病の何にその治療が効くのか、ということを確認するのに難渋することすらあります。いくつかの検査結果がよくなったからと言って、病気の本質的症候を改善できなければ、その治療が「効く」とは認めにくいのです。例えば「欠失したタンパク質の発現」といった病態の本質を改善する成果があったとしても、「運動機能の改善」といった患者さんにとっての症候を改善できなければ、「効く」治療としては認められないのです。

- ・治療しても「大丈夫」かどうか（安全性）の評価も難しい

臨床試験（治験）で重要なことは、有効性の証明もさることながら、参加される患者さんの安全性の確保です。まったく副作用がない治療は世の中にありませんが、副作用等の危

危険性を凌ぐ有効性が認められることで、治療として認められます。臨床試験（治験）実施の審査にあたっては、それまでの研究成果で、危険性を凌ぐ有効性が期待できるから、実施が認められるのです。

ところが神経・筋難病では、一般的に安全性の指標として用いられる検査の標準値が、疾病によっては一般からかけ離れることがあります（例えば、筋ジストロフィーでは血清クレアチニンはごく低値です）。また、身体の変形で装置に入れないとか、じっとしてられないといった理由で、MRIが撮影できないこともあります。血管がとれず採血が難しい患者さんが多い疾病もあります。そもそも、運動機能が低下すると、頻繁に病院へ行くことが困難になるので、頻繁な受診を必要とする臨床試験（治験）は実施が難しくなります。

・臨床試験（治験）の運営が大変

上述の理由で神経・筋難病の臨床試験（治験）は時間がかかりますので、その間の契約や書類の管理が大変です。

また、病態進行を抑止するような治療は、たとえ有効であっても徐々に病気は進行しますから、臨床試験（治験）の実施と並行して、その病気の進行に配慮し、通常の診療も行わなければなりません。

4. 神経・筋難病に対する新しい治療の開発を進めるために

このような神経・筋難病に対する治療開発の特性を踏まえ、以下のような取り組みが進められています。

・病気の実態を把握するための疫学研究

治療開発を進めるためには、その病気の患者数がどのくらいで、どのような症状に困っておられるか、といった実態の把握が必須です。そのための疫学研究が、治療開発の臨床的出発になります。毎年提出される指定難病臨床調査個人票が、この目的で活用されることが期待されます。

・臨床試験（治験）への患者組み入れの準備

重要な基礎データになり得るとは言え、さまざまな領域にわたる数百もの疾病を対象として一律な制度で運用されている指定難病制度で得られる情報だけで、治療開発にあたって

のすべての情報を得ることは不可能です。

そこで、治療開発への活用を意図して、病気を持つ患者さんの臨床情報を登録して蓄積・解析する患者登録事業（レジストリ）の構築が、さまざまな病気を対象に進められています。

・臨床試験（治験）を実施する医療機関のネットワーク構築

対象となる病気の診療に長けた医療機関では、その病気の臨床像が正しく把握され、日常の状態の評価に慣れ、適切な安全性の評価ができると思われれます。このような医療機関がネットワークを構築し、有効性の評価方法を標準化し、全国的に臨床試験（治験）実施の準備を図ることが、治療開発を円滑かつ迅速に進めるために効果的です。

・日常診療や在宅療養を担う施設・事業所との連携

神経・筋難病は、その病を得た患者さんが、病とともにその後の人生を歩まれるような疾病が多いです。ですから、臨床試験（治験）の実施にあたって、有効性の評価に役立つような日常の動作や症状の情報、有害事象や合併症に関する情報を、日常診療や在宅療養を担う施設・事業所からご連絡いただくことが、とても重要です。

さらに、通院が困難な被験者を対象に、在宅での治験薬投与を訪問看護ステーションに委託する治験も行われています。

このように、神経・筋難病の新しい治療の開発は、治験実施医療機関だけではなく、その病気を診てくださっている施設・事業所の皆様のご支援をいただいで、進められているのです。

5. 神経難病に対する治療開発の紹介

いくつかの神経難病に対する治療開発の現状をご紹介します。

5-1. 多発性硬化症

多発性硬化症は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、代表的な免疫性神経難病の1つです⁴⁾。病変が時間的・空間的に多発するのが特徴です。これまで多発性硬化症に含まれていた病態のうち、視神経と脊髄に病変が集中する病型で、抗アクアポリン4抗体が高率に検出されることがわかり、視神経脊髄炎として分けてとらえられるようになりました。

病巣が再発し中枢神経組織の限局性炎症が生じている急性期に、ステロイドパルス療法

や血液浄化療法が適応となることは、多発性硬化症と視神経脊髄炎で共通しています。

多発性硬化症では、インターフェロンをはじめ、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマーといった新しい治療薬が、再発予防に有効であることがわかり、治療薬として承認されました。ところが、視神経脊髄症では中枢神経での免疫異常の様相が異なるため、これらの治療薬は効果が乏しいばかりか、かえって再発が増えることもあります。視神経脊髄症では、少量のステロイド薬内服継続が再発予防に有効であることが知られています。

このように、疾病の病態をより深く解明することと、治療薬の開発は、並行して進みます。診断と治療は医療の両輪なのです。

5-2. パーキンソン病

パーキンソン病は、患者数が最も多い神経難病で、代表的な神経変性疾患の1つです。中脳黒質のドパミン神経細胞が変性し、大脳基底核回路の機能が低下して、おもに「振戦（ふるえ）」「筋強剛（かたさ）」「無動（すくみ）」「姿勢保持反射障害（立位バランスの障害）」という4つの運動障害を呈します⁵⁾。

ドパミン神経細胞の減少で不足するドパミンを補う治療が基本ですが、ドパミンそのものは血液から脳組織へは移行しないため、ドパミンの前駆物質であるレボドパが基本的な治療薬となります。ドパミンと同じタンパク質（ドパミン受容体）に作用する、ドパミン受容体作動薬も、一般的な治療薬です。

アセチルコリン受容体に拮抗作用する抗コリン薬や、グルタミン酸受容体に作用するアマタジンも、古くからパーキンソン病の治療に用いられてきました。

抗てんかん薬ゾニサミドを内服したパーキンソン病患者でパーキンソン病の症状が改善したことがわが国で気付かれ、現在ではゾニサミドはパーキンソン病治療薬としても認められています。臨床的な観察が新しい治療薬の開発につながった好例です。ゾニサミドは、脳内のドパミン産生を増やすと考えられています。

最近では、ウェアリング・オフ現象（薬の効果時間が短くなることを指します）に対して有効な薬剤の開発が続いています。アデノシン受容体拮抗薬であるイストラデフィリンは、わが国で創られた薬です。イストラデフィリンや、カテコラミン-O-メチル基転移酵素阻害薬であるエンタカポン、モノアミン酸化酵素阻害薬であるセレギリンは、いずれもドパミン動

態の効率を高めて薬効時間延長を図る薬ですので、レボドパと併用して効果を発揮します。ドパミン受容体作動薬では、徐放製剤で効果を長くする工夫が図られています。

パーキンソン病では、身体の運動麻痺やそしゃく嚥下障害、認知の問題から、内服が困難となることが稀でなく、さまざまな剤型の開発も進んでいます。レボドパの効果時間を長くするエンタカポンは、何錠も内服せずに済むよう合剤が発売されました。ドパミン受容体作動薬は、皮下注射剤や貼付剤といった、内服以外の投与経路をとる製品が発売されました。

患者が多く病状が多彩なパーキンソン病では、さまざまな問題に焦点を当てた開発が進んでいます。

5-3. 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症は、骨格筋の活動を司る上位（一次）運動ニューロンと下位（二次）運動ニューロンがともに変性し、全身に進行性の運動麻痺をきたす病気です⁶⁾。数年の経過で、呼吸が保てないほどに運動麻痺が進行することが多く、代表的な神経変性疾患の1つです。リルゾールだけが治療薬として承認されていましたが、それほど明確な有効性は示されていませんでした。

神経細胞死の抑制が期待される薬剤が、筋萎縮性側索硬化症の治療薬候補とされ、開発が行われてきました。活性酸素除去剤であり、脳梗塞急性期の治療薬としてわが国で承認されているエダラボンもその1つですが、治験でその有効性が示され、2015年6月に「筋萎縮性側索硬化症における機能障害の進行抑制」の効能・効果がわが国で承認されました。神経変性疾患の病態抑止を狙った薬剤で、明確な有効性が示されたのは初めてで、画期的な成果です。しかし、ここで示された有効性は「筋萎縮性側索硬化症の診断は基準に照らして確実性が高いが、身辺動作が自立し、努力性肺活量が80%以上と、症状がまだ軽い」患者さんを対象とした治験におけるものですし、その効果とは「偽薬群が約4か月で進行した程度の機能低下が、エダラボン実薬群では6か月かかったので、この間で約2か月の進行抑止効果があった」と言うものです。「効く」と言っても、「どのような患者さんの何に効くのか」という薬の意義はさまざまです。やみくもに治療薬に期待するのではなく、薬の有効性の意味を理解し、正しく期待することが肝要です。

筋萎縮性側索硬化症に対しては、同様に神経細胞死の抑制が期待されるメコバラミンの

治験も、承認申請へ向けた手続きが進んでいます。

5. おわりに

“不治の病”の代表と思われてきた神経・筋難病に対しても、医学の進歩が新しい治療薬をもたらそうとしています。しかしその開発には、その病を得た患者さんご家族、患者さんを日々支えてくださっている医療機関や施設および在宅療養支援事業所の皆様のご協力が不可欠です。

神経・筋難病の克服へ向けて、日常の医療とケアだけでなく、新たな治療の実現にもお力添えを賜れましたら幸いです。

利益相反の開示

著者は、以下の企業からの受託研究・共同研究に、治験責任医師もしくは研究代表者として関わっています；田辺三菱製薬、エーザイ、グラクソ・スミスクライン、日本イーライリリー、ジェンザイム・ジャパン。

文献

- 1) 祖父江 元. 神経変性疾患の病態抑止治療は可能か. 内科 2007;100:1060.
- 2) 2015年から新たに始まる難病対策. 難病情報センターウェブサイト, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4141> 2016年1月31日閲覧
- 3) 神経・筋疾患. 診断・治療指針, 疾患群別索引. 難病情報センターウェブサイト, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/504#05> 2016年1月31日閲覧
- 4) 野村 恭一. 多発性硬化症の診断と最近の治療. 埼玉県難病患者医療支援事業 難病患者支援マニュアル2, 神経難病の理解1. 埼玉県難病医療連絡協議, 2007年, pp.15-32.
- 5) 森 秀生. パーキンソン病と関連疾患. 埼玉県難病患者医療支援事業 難病患者支援マニュアル2, 神経難病の理解1. 埼玉県難病医療連絡協議, 2007年, pp.48-65.
- 6) 川井 充. 筋萎縮性側索硬化症. 埼玉県難病患者医療支援事業 難病患者支援マニュアル3, 神経難病の理解2. 埼玉県難病医療連絡協議, 2008年, pp.36-54.

表1 従来の「難病対策事業」と「難病法」における『難病』の定義の比較。

(旧) 難病対策事業	難病法
<ul style="list-style-type: none"> ・原因不明、治療方法未確立であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病 ・経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病 	<ul style="list-style-type: none"> 『難病』 ・発症の機構が明らかでなく、 ・治療方法が確立していない、 ・希少な疾病であって、 ・長期の療養を必要とするもの (患者数などによる限定は行わず、他のセサク体系が樹立されていない疾病を幅広く対象とし、調査研究・患者支援を推進)
	<p>『指定難病』：『難病』のうち、以下の要件の全てを満たすものを、患者の置かれている状況からみて良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者数が本邦において一定の人数（人口の0.1%程度と厚生労働省令で規定）に達しないこと ・客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立していること

表2 指定難病のうち神経・筋疾患. 難病情報センターのリスト²⁾を筆者が整理、亜分類は筆者による、疾病の配列は順不同、2015年10月現在.

変性疾患

進行性核上性麻痺
大脳皮質基底核変性症
パーキンソン病
脊髄小脳変性症
多系統萎縮症
ハンチントン病
神経フェリチン症
アレキサンダー病
神経有棘赤血球症
遺伝性ジストニア
特発性基底核石灰化症
脳表ヘモジデリン沈着症
前頭側頭葉変性症
プリオン病
マリネスコ・シェーグレン症候群
原発性側索硬化症
筋萎縮性側索硬化症
脊髄性筋萎縮症
球脊髄性筋萎縮症
シャルコー・マリー・トゥース病
ウルリッヒ病
遠位型ミオパチー
ベスレムミオパチー
自己貪食空胞性ミオパチー
先天性筋無力症候群
筋ジストロフィー
先天性ミオパチー

免疫性疾患

亜急性硬化性全脳炎
進行性多巣性白質脳症
痙攣重積型(二相性)急性脳症
難治類回部分発作重積型急性脳炎
ラスムッセン脳炎
多発性硬化症/視神経脊髄炎
HTLV-1 関連脊髄症
アトピー性脊髄炎
ビッカースタッフ脳幹脳炎
慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチー
クロウ・深瀬症候群
重症筋無力症
封入体筋炎

発作性疾患

アイザックス症候群
遺伝性周期性四肢麻痺
非ジストロフィー性ミオトニー症候群
シュワルツ・ヤンペル症候群
大田原症候群
有馬症候群
ウエスト症候群
海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
結節性硬化症
片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群
ミオクロニー欠神てんかん
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
ランドウ・クレフナー症候群
レット症候群
レノックス・ガストー症候群
色素性乾皮症
スタージ・ウェーバー症候群

先天異常・形成異常

もやもや病
脊髄空洞症
脊髄髄膜瘤
アイカルディ症候群
アンジェルマン症候群
環状20番染色体症候群
限局性皮質異形成
神経細胞移動異常症
神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症
先天性核上性球麻痺
先天性大脳白質形成不全症
先天性無痛無汗症
早期ミオクロニー脳症
禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症
ドラベ症候群
PCDH19 関連症候群
皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症
ペリー症候群
片側巨脳症
メビウス症候群

重症難病患者在宅療養支援ホットライン

筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症などの難病患者さまの家族及び入院を受け入れている医療機関や、在宅療養を支える医療機関、訪問看護ステーション、居宅サービス事業所から、在宅療養に関する相談を FAX でお受けしております（FAX の様式は次頁に掲載）。

埼玉県重症難病患者在宅療養支援ホットライン

送付日 平成 年 月 日

送付先	国立病院機構東埼玉病院内 重症難病患者在宅療養支援担当	FAX番号	048(768)2305
送信機関名		送信者名	
FAX番号		所属職種	医師 看護師 MSW
電話番号		(該当職種に○)	その他()
患者プロフィール			
病名		年齢	歳 性別 男 女
支援依頼内容			
受付番号	受付日	返信日	備考
No.	平成 年 月 日	平成 年 月 日	

埼玉県難病医療連絡協議会事業
難病患者支援マニュアル 11
難病の新たな治療が実現するまで

2016年3月

発 行 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院内
埼玉県難病医療連絡協議会事務局
〒349-0196
埼玉県蓮田市黒浜 4147
TEL/FAX 048-768-2305
<http://www.hosp.go.jp/~esaitama/>

印 刷 有限会社新星社
